

BR 34131

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3901551 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 39 01 551.3
㉑ Anmeldetag: 20. 1. 89
㉒ Offenlegungstag: 26. 7. 90

㉓ Int. Cl. 5:
A61L 15/44
A 61 K 31/505
A 61 F 13/02
// C09J 7/02, 133/04

DE 3901551 A1

㉔ Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG,
5450 Neuwied, DE

㉕ Vertreter:
Klöpsch, G., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 5000 Köln

㉖ Erfinder:
Müller, Walter, Dipl.-Chem. Dr., 5450 Neuwied, DE;
Kindel, Heinrich, 5455 Rengsdorf, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉗ Superfizielles therapeutisches System mit einem Gehalt an einem antineoplastischen Wirkstoff, insbesondere 5-Fluoruracil

Die Erfindung betrifft ein superfizielles therapeutisches System, bestehend aus einer undurchlässigen Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen Matrix und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, bei der die Matrix enthält:

- a. antineoplastischen Wirkstoff
- b. ein selbstklebendes Polyacrylat
- c. einen Wasserabsorber
- und gegebenenfalls
- d. ein nichtklebendes hydrophiles Polyacrylat
- e. einen Weichmacher und/oder Penetrationsbeschleuniger

DE 3901551 A1

Die Erfindung betrifft ein superfizielles therapeutisches System mit einem antineoplastischen Wirkstoff, insbesondere 5-Fluoruracil.

Cytostatisch und/oder cytotoxisch wirksame Substanzen spielen in der medizinischen Therapie eine Rolle, wo es darum geht, in überschießendes Zellwachstum regulierend einzugreifen. Die größte Anwendung finden sie deshalb in der Therapie von malignen Tumoren.

Lokal appliziert werden sie aber auch eingesetzt zur Therapie von weniger bedrohlichen Krankheiten wie Psoriasis, von Viren herrührenden Warzen, Keratosen, Morbus Bowen und oberflächennahen Basaliomen. Man erzielt dabei die für eine erfolgreiche Therapie notwendigen hohen lokalen Wirkstoffkonzentrationen, ohne die bei der systemischen Chemotherapie von malignen Tumoren auftretenden Nebenwirkungen, die den Therapieabbruch erzwingen können und vereinzelt auch zu Todesfällen führen, in Kauf nehmen zu müssen. Im Handel erhältlich sind zur lokalen Anwendung zwei Salben, die 5-Fluoruracil als Wirkstoff enthalten (Effudix und Efluderm, beide von Hoffmann La Roche AG).

5-Fluoruracil wird zu den sogenannten Antimetaboliten gezählt und ist speziell ein Pyrimidinantimetabolit.

Klinische Erfahrungen mit diesem Wirkstoff als topisches Cytostatikum liegen seit ca. 25 Jahren vor.

Er wird besonders geschätzt wegen seiner guten medizinischen und kosmetischen Resultate (Goette, D.K.; J. AM. ACAD. DERMATOL: 4: 633 - 649 1981).

Die Anwendung in Form von Salben hat aber den Nachteil, daß es schwierig, wenn nicht unmöglich ist, ein bestimmtes Hautareal über die gesamte Behandlungsdauer, die sich über mehrere Wochen erstrecken kann, mit einer einerseits ausreichenden, andererseits aber nicht überdosierten Menge Wirkstoff zu versorgen.

Dieser Nachteil wurde auch bereits erkannt und führte zu dem in der US-PS 37 34 097 beschriebenen Applikationssystem, bestehend aus einer selbstklebenden, flächenförmigen und wirkstoffhaltigen Formulierung die auf der einen Seite mit einer für den Wirk- und die Hilfsstoffe undurchlässigen Trägerfolie und auf der anderen Seite mit einer über gleiche Eigenschaften verfügenden, zusätzlich aber vor Gebrauch entfernbaren, Abziehfolie versehen ist.

Vor dem gleichen Hintergrund ist die US-PS 37 69 071 zu sehen, bei der Polyurethane als inertes Trägermaterial für den Wirkstoff 5-Fluoruracil genommen wurden.

Aufgabe dieser Erfindung war es nun, auf dieser Basis ein System zu entwickeln, das alle Vorteile bisheriger Formulierungen besitzt, zusätzliche Verbesserungen aufweist und sich in praktischen Versuchen bewährt.

Während der Behandlung mit cytostatisch und cytotoxisch wirksamen Substanzen werden die Zellen mit einer erhöhten Teilungsaktivität graduell stärker geschädigt als sich normal teilende Zellen. Es ist eine erwünschte, und für die erfolgreiche Therapie notwendige Folge, daß es im Anwendungsbereich zu einem vermehrten Absterben von teilungsaktiven Zellen kommt. Begleitet ist dieses vermehrte Zellsterben von inflammatorischen Prozessen, die wiederum verbunden sind mit der Absonderung von Wundsekreten. Diese erhöhte Wundsekretabsonderung macht es nun schwierig, ein bestimmtes Hautareal über längere Zeit unter Okklusionsbedingungen zu halten, ohne daß das System seine Haftung zur Haut verliert. Lösungen dieses Problems, wie das Vorsehen eines den wirkstoffhaltigen Teil des

Systems überragenden selbstklebenden Randes sind dabei nicht als optimal anzusehen da sie die Gesamtfläche des Systems vergrößern und deshalb die Applikation besonders im Gesichtsbereich erschweren.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe dadurch gelöst werden kann, daß man den polymeren Wirkstoffträger möglichst polar macht und einen zusätzlichen sog Wasserabsorber zusetzt.

Als relativ polares selbstklebendes Grundpolymer wurde ein Polyacrylat verwendet, da diese Kleberklasse vielfältige Anwendungsmöglichkeiten im medizinischen Bereich gefunden hat und als gut hautverträglich gilt. Als besonders gut geeignet erwies sich dabei der Polyacrylatkleber Durotak 280-2516 der Fa. National Starch.

Als polare nichtklebende Polyacrylate kommen solche in Betracht, die einen gewissen Gehalt an folgenden freien polaren Gruppen aufweisen: Hydroxygruppen, Carboxylgruppen, Aminogruppen, quartäre Ammoniumgruppen etc.

Gut eingesetzt für diesen Zweck können z.B. die Polyacrylate der Eudragit Reihe der Firma Röhm-Pharma da sie breite Anwendung in der Tablettentechnologie gefunden haben und als physiologisch unbedenklich angesehen werden können. Besonders gut geeignet ist Eudragit RL 100, das chemisch als ein Copolymer aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem gewissen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen bezeichnet werden kann. Es zeichnet sich dadurch aus, daß es weitgehend pH-Wert unabhängig quillt und schon dadurch die Aufnahme von Feuchtigkeit in das System fördert. Desweiteren kompensiert es etwas die weichmachende Wirkung von zusätzlichen Hilfsstoffen wie z.B. 1,2-Propanediol.

Als Wasserabsorber werden auf dem Markt eine Vielzahl von Produkten auf der Basis von natürlichen und synthetischen Polymeren angeboten. Als geeignet haben sich Wasserabsorber auf der Basis von leicht quervernetzten, vorneutralisierten Polyacrylsäuren erwiesen. Die besten Resultate wurden erzielt mit dem Produkt Aquakeep 10 SH, der Fa. Seitetsu Kagaku. Aufgrund ihrer Quervernetzung lösen sich solche Wasserabsorber natürlich nicht homogen in der Pflastermatrix, haben aber in der notwendigen Menge keinen negativen Einfluß auf die Kohäsion und die Klebkraft der Matrix.

Die Rückschicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen und ein- oder mehrschichtig ausgestattet sein. Substanzen, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, sind polymere Substanzen, wie z.B. Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polyethylenterephthalat und Polyamid. Als weitere Materialien können auch Metallfolien, wie Aluminiumfolie, allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, angewandt werden. Eine bevorzugte Ausführung ist eine 10 µ dicke Polyethylenterephthalatfolie, die matrixseitig aluminisiert und auf der nach Applikation nach außen gewandten Seite hautfarben eingefärbt ist.

Die ablösbare Schutzschicht, die mit der selbstklebenden Matrix in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, besteht beispielsweise aus denselben Materialien wie sie zur Herstellung der Deckschicht benutzt werden, vorausgesetzt, daß sie ablösbar gemacht werden, wie z.B. durch eine Siliconbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z.B. aus Polytetrafluorethylen, behandeltem Papier, Cellophan u.ä.

Ein System im Sinne dieser Erfindung zeigt Fig. 1 im Querschnitt. Fig. 2 demonstriert die Steigerung der Wasseraufnahme des Acrylatklebers durch den Zusatz

von Eudragit RL 100 und Aquakeep 10 SH. Kurve 1 zeigt die praktisch zu vernachlässigende Wasseraufnahme des reinen Acrylatklebers, Kurve 2 die leichte Steigerung durch den Zusatz von Eudragit RL 100 und Kurve 3 das dramatische Ansteigen durch den Zusatz von Aquakeep 10 SH.

Kurve 3 liegt folgend sich nach Entfernung des Lösemittels ergebende Matrixformulierung zugrunde, die sich auch im klinischen Versuch als sehr gut wirksam erwiesen hat:

7910 g Polyacrylatkleber (Durotak 280—2516; Fa. National Starch)

1980 g Copolymer aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem gewissen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen (Eudragit RL 100, Fa. Röhm-Pharma)

500 g Wasserabsorber auf Basis von quervernetzter neutralisierter Polyacrylsäure (Aquakeep 10 SH, Fa. Seitetsu Kagaku)

1040 g 1,2-Propandiol

85 g 5-Fluoruracil

Flächengewicht: 115 g/m²

Kurve 2 und 1 liegt die gleiche Formulierung und das gleiche Flächengewicht allerdings ohne Aquakeep 10 SH bzw. ohne Aquakeep 10 SH und Eudragit RL 100 zugrunde.

Die Messungen wurden bei 32°C mit dem Wasser durchgeführt und die Wasseraufnahme gravimetrisch bestimmt.

In Fig. 3 ist die in-vitro Freisetzung eines Musters auf der Basis obiger Formulierung dargestellt. Der Wirkstoffgehalt beträgt 85 µg/cm². Die Freisetzungskurve zeigt einen Verlauf wie er für Matrixsysteme typisch ist.

Die Freisetzung wurde mittels einer "Rotating Bottle"-Apparatur bei 32°C unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung als Freisetzungsmedium durchgeführt, und die Wirkstoffkonzentration in den Probenlösungen photometrisch gemessen.

Mit Systemen gleicher Matrixformulierung, kreisförmiger Geometrie und einer Größe von 1,13 cm² wurden Klinikversuche an 8 Patienten mit der Indikation aktinische Keratose durchgeführt und in allen Fällen war nach der Applikation von 6—7 Systemen ein Therapieerfolg zu verzeichnen. Der Wechsel der Systeme wurde alle 2 bis 3 Tage vorgenommen.

In Fig. 4 ist die Aufnahme von 5-Fluoruracil aus den Systemen gezeigt, wie sie durch Rückstandsbestimmung des Wirkstoffs in den getragenen Systemen bestimmt wurde.

Im Mittel (berechnet aus den Versuchen an 8 Patienten und je 6 Systemen pro Patient) wurden 69,5% bzw. 63,8 µg der eingearbeiteten 91,8 µg 5-Fluoruracil während der Tragezeit der Systeme von 2 oder 3 Tagen aufgenommen. Dies entspricht einer durchschnittlichen Wirkstoffaufnahme von ca. 30 µg 5-Fluoruracil pro Patient, Tag und System. Bei dieser außerordentlich geringen Wirkstoffaufnahme sind systemisch toxische Nebenwirkungen mit Sicherheit auszuschließen.

Die besonderen Vorteile der Erfindung seien untenstehend nochmals zusammengefaßt:

a. sichere therapeutische Wirkung bei minimaler Wirkstoffaufnahme b. kurze Behandlungsdauer c. der Wirkstoff wird scharf begrenzt lediglich auf die zu behandelnde Fläche appliziert d. keine Wasseraufnahmekapazität des Systems e. phototoxische Reaktionen werden durch die Okklusionsbedingungen unterdrückt f. gute

kosmetische Resultate g. wesentlich verbesserte Patientencompliance durch die nur alle 2—3 Tage erforderliche Applikation eines neuen Systems (Salbe 2 × täglich).

Beispiel

Herstellungsverfahren für ca. 100 m² eines 5-Fluoruracil superfiziellen therapeutischen Systems

4352 g einer 40%-igen (G/G)Lösung eines Copolymers aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem gewissen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen (Eudragit RL 100, Fa. Röhm Pharma) in Methylcellosolve werden unter Rühren zu 16 697,8 g einer 42%-igen (G/G)Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 280-2516, Fa. National Starch) gegeben. 436 g Wasserabsorber auf Basis von quervernetzter neutralisierter Polyacrylsäure (Aquakeep 10 SH, Fa. Seitetsu Kagaku, Teilchengröße 125 µm) und anschließend eine Lösung von 75 g 5-Fluoruracil in 2753 g 1,2-Propandiol zugefügt.

Diese Masse wird auf eine 100 µ dicke aluminisierte und silikonisierte Polyesterfolie gestrichen, so daß nach dem Entfernen des Lösemittels ein Film mit einem Flächengewicht von 115 g/m² resultiert. Dieser Film wird mit einer 10 µ dicken Polyesterfolie abgedeckt und in Stücke der gewünschten Größe geschnitten und gestanzt.

Patentansprüche

1. Superfiziell therapeutisches System bestehend aus einer undurchlässigen Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen Matrix und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Matrix enthält:

- antineoplastischen Wirkstoff
- ein selbstklebendes Polyacrylat
- einen Wasserabsorber, und gegebenenfalls
- ein nichtklebendes hydrophiles Polyacrylat,
- einen Weichmacher und/oder Penetrationsbeschleuniger.

2. Superfiziell therapeutisches System gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der antineoplastische Wirkstoff 5-Fluoruracil ist.

3. Superfiziell therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Matrix besteht aus:

- mindestens 50%, bevorzugt 65—75% eines selbstklebenden Polyacrylats,
- 0—48,8% bevorzugt 10—35% und besonders bevorzugt 15—25% eines nichtklebenden hydrophilen Polyacrylats,
- 0—20%, bevorzugt 5—15% und besonders bevorzugt 5—10% eines Weichmachers oder Penetrationsbeschleunigers,
- 1—15%, bevorzugt 1—10% und besonders bevorzugt 4—5% eines Wasserabsorbers und
- 0,2—5%, bevorzugt 0,3—1% und besonders bevorzugt 0,6—0,9% 5-Fluoruracil.

4. Superfiziell therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1—3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Weichmacher bzw. Penetrationsbeschleuniger 1,2-Propandiol ist.

5. Superfiziell therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1—4, **gekennzeichnet** durch ei-

ne kreisförmige Geometrie und einen Durchmesser von 0,5 – 3 cm, bevorzugt von 1 – 2 cm, und besonders bevorzugt von 1 – 1,2 cm.

6. Superfiziell therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, daß es rechteckig ist und eine Fläche von 1 bis 200 cm², bevorzugt 1 – 50, und besonders bevorzugt von 2 – 20 cm² besitzt.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

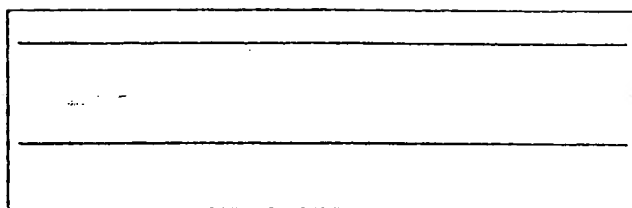
45

50

55

60

65



Rückschicht

Matrixschicht

Schutzschicht

FIG. 1

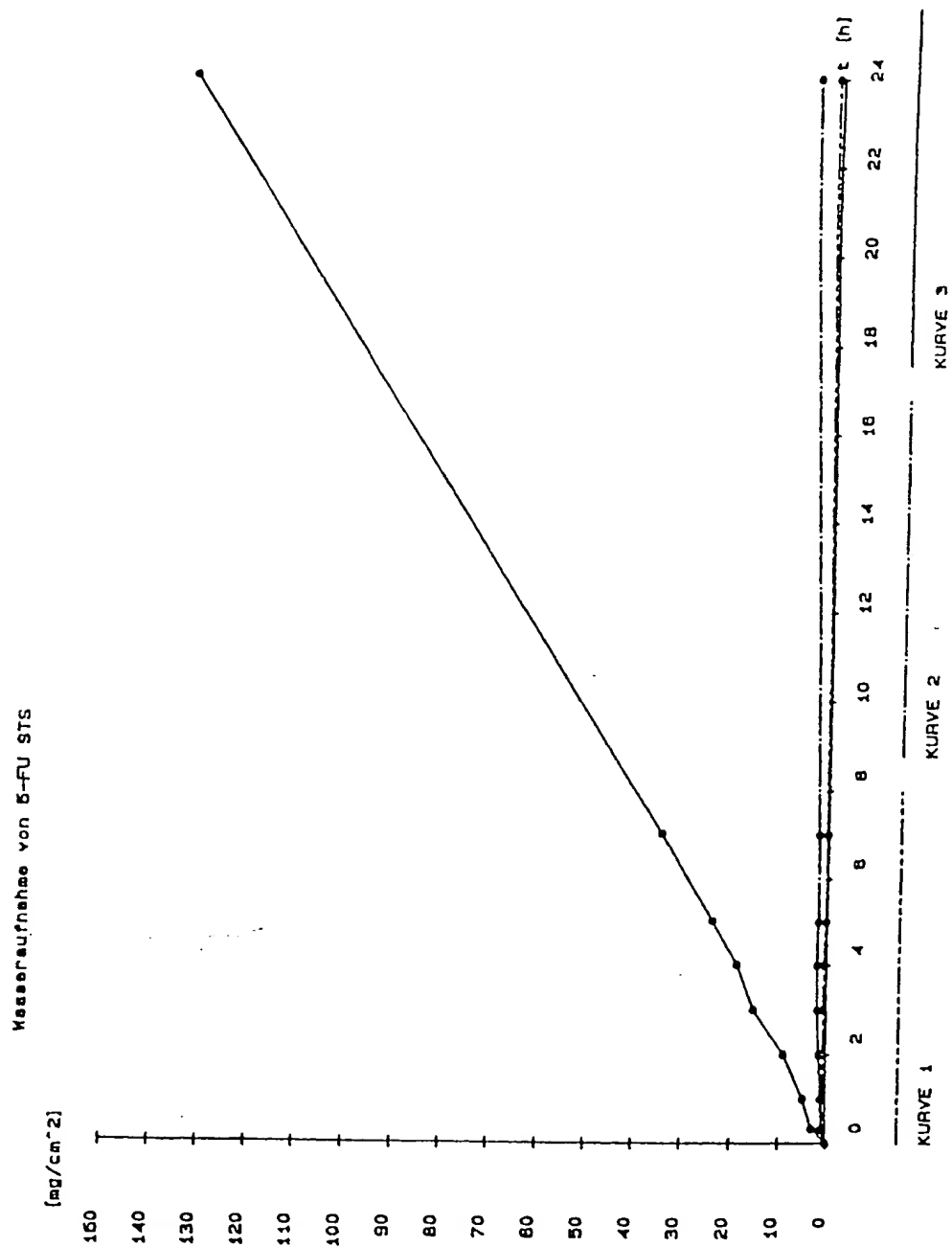


FIG. 2

in - vitro Freisetzung B-FU STS

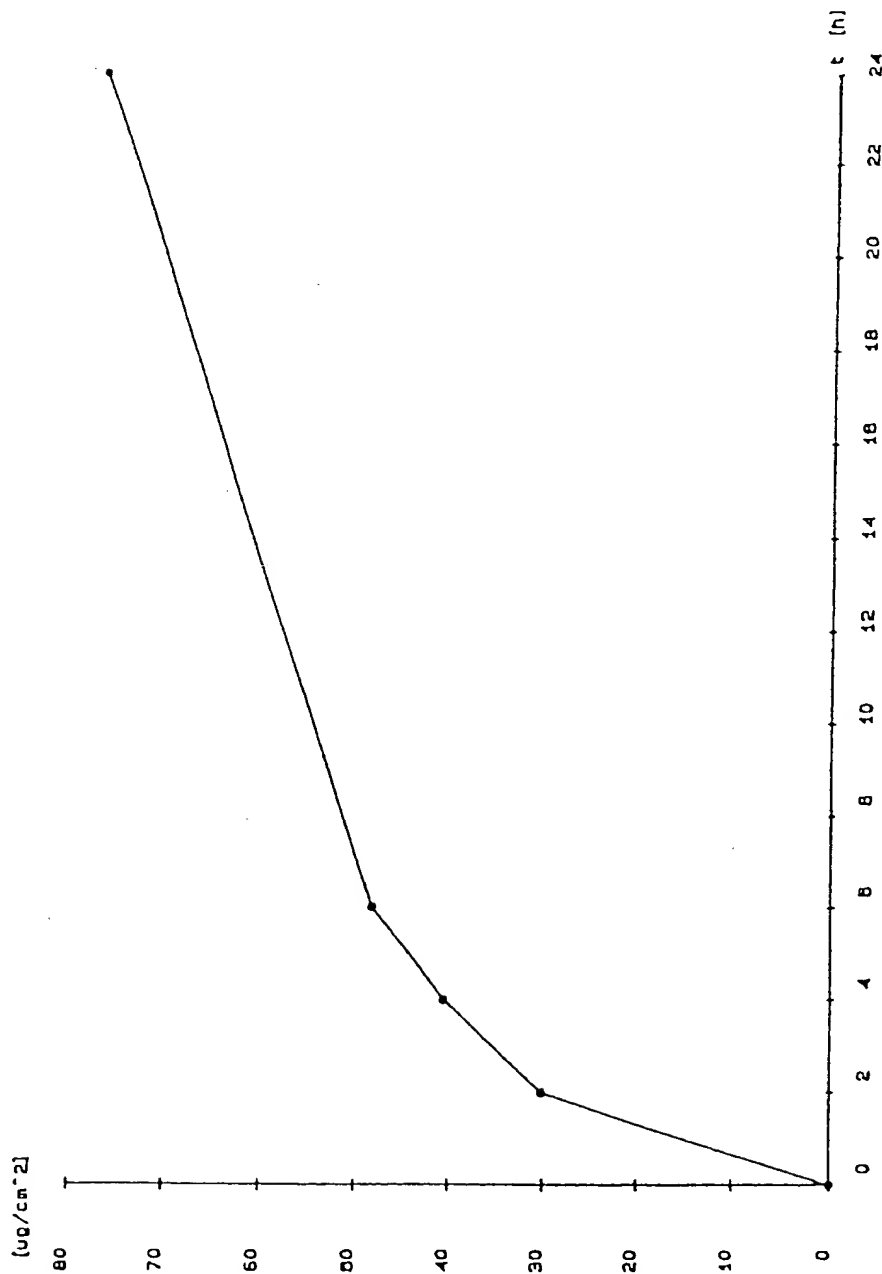


FIG. 3

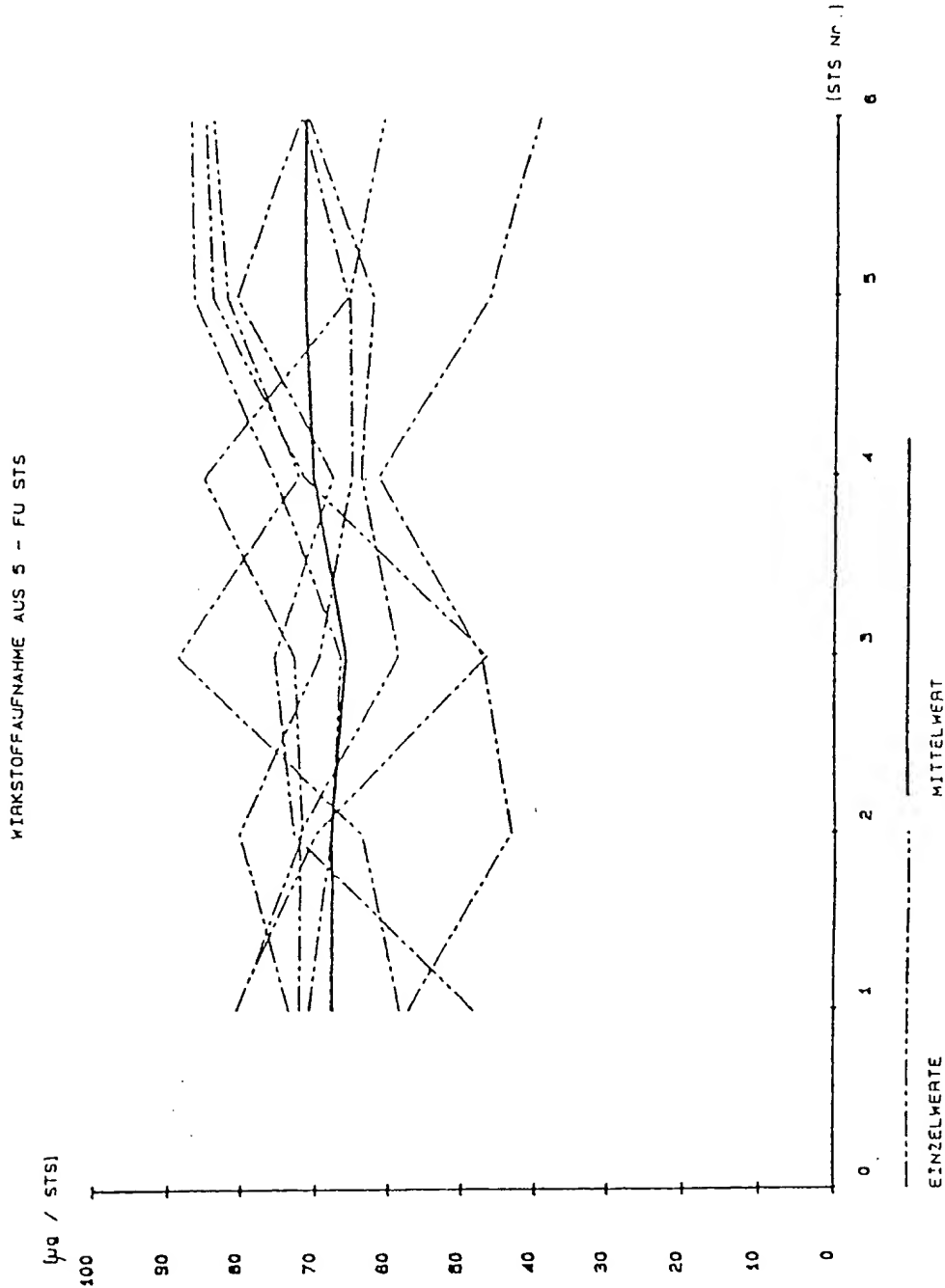


FIG. 4